

3

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-038522

(43)Date of publication of application : 19.02.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/415  
A61K 31/495  
//(A61K 31/415  
A61K 31:135 )

(21)Application number : 01-175014

(71)Applicant : MARUHO KK

(22)Date of filing : 05.07.1989

(72)Inventor : UNO JUN  
NAKAMURA MUNEHIKO

## (54) ANTIFUNGAL COMPOSITION

## (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a composition showing wider antimicrobial spectrum and stronger antifungal activity by synergistic action, containing an arylamine-based antifungal agent and a 1H-imidazole-based antifungal agent.

**CONSTITUTION:** An antifungal composition containing (A) an arylamine-based antifungal agent such as naftifine or terbinafine having toxicity to be ignored in use for systemic mycosis, showing excellently antifungal activity against molds but hardly against yeast fungi and (B) a 1H-imidazole-based antifungal agent such as clotrimazole, miconazole or ketoconazole having relatively wide antifungal activity against molds to yeast fungi, but without unnecessarily excellent activity against fungi of the genus *Candida* and having problems in use for systemic mycosis. Use of both the components provides high antifungal activity with low concentration, avoids strong side effect, drawback of the component B and the composition is especially effective as a drug for systemic mycosis.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-38522

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成3年(1991)2月19日  
A 61 K 31/415 ADZ 7475-4C  
31/495 7252-4C  
// (A 61 K 31/415 7252-4C  
31:135)  
審査請求 未請求 請求項の数 3 (全7頁)

⑮ 発明の名称 抗真菌性組成物

⑯ 特 願 平1-175014

⑰ 出 願 平1(1989)7月5日

特許法第30条第1項適用 平成元年1月25日、日本細菌学会発行の「日本細菌学雑誌Vol. 44, No. 1」に発表

⑱ 発 明 者 宇 野 潤 東京都中野区中央3丁目34番地1号の408  
⑲ 発 明 者 中 村 宗 彦 京都府長岡京市天神4丁目7-4  
⑳ 出 願 人 マルホ株式会社 大阪府大阪市北区中津1丁目6番24号  
㉑ 代 理 人 弁理士 門 脇 清

## 明 細 書

### 1. 発明の名称

抗真菌性組成物

### 2. 特許請求の範囲

1 必須の成分としてアリルアミン系抗真菌剤と1H-イミダゾール系抗真菌剤とを含むことを特徴とする抗真菌性組成物。

2 アリルアミン系抗真菌剤が、テルビナフィン及びナフチフィンからなる群から選ばれたものである請求項1記載の抗真菌性組成物。

3 1H-イミダゾール系抗真菌剤が、クロトリマゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、チオコナゾール、スルコナゾール、ビフォナゾール、クロコナゾール及びオキシコナゾールからなる群から選ばれたものである請求項1記載の抗真菌性組成物。

(以下余白)

### 3. 発明の詳細な説明

【発明の目的】

【産業上の利用分野】

本発明は、ヒト及び動物の真菌感染症を治療するための抗真菌性組成物に関する。

【従来の技術】

#### ii) 発明の背景

有史以前からヒトや動物の生命を脅かしてきた細菌感染症は、1930年代のスルホンアミドに続く1940年代以降の優れた抗生物質の出現により激減し、重篤な細菌性疾患の多くが制圧された。

これに反し、真菌感染症に対する有効な化学療法剤の開発は遅々として進んでおらず、特に全身真菌症に効果のある薬剤は、現在でもグリセオフルビン、アンホテリシンB、5-フルオロシトシン及びミコナゾールがあるだけである。しかもこれら少数の薬剤のうち、グリセオフルビンは全身感染症の原因菌の大部分を占める酵母菌の多くに効果がなく、このため、主として皮膚糸状菌症、爪白癬症等の内服療法剤として用いられている。

またラフルオロシトシン(フルシトシン)は、内服にてカンジダ症、クリプトコッカス症、トルロブシス症、クラドスポリウム症等に奏功するものの、耐性の出現が著しく早く、長期の使用例では無効となる場合が多い。さらに注射剤のアンホテリシンBは、病原菌の細胞膜に穿孔を生じさせるという興味ある薬理作用を持てはいるものの、毒性及び副作用が強く(LD<sub>50</sub>4 mg/kg/マウス(静注))、最後のミコナゾールも、注射剤(静注用)として利用されてはいるが、副作用が強いという欠点がある。

このように、細菌感染症に対する薬剤に比較して、優れた抗真菌剤の開発が進まない理由の根本には、真菌感染症の病原微生物がヒトや動物と同様の真核生物であるため、両者の細胞の構造及び機能には機能的に類似性があり、従って、原核生物である細菌に対して成功したような、この差異を利用した特異的薬剤の開発が原理的に困難であるという問題点が伏在するものと想像される。

(以下余白)

実情である。

因に、近年外用抗真菌剤として広く臨床の場で使用されているものにイミダゾール系抗真菌剤がある。この薬剤は、糸状菌から酵母菌まで比較的広い抗真菌活性を有しているが、カンジダ症に対する活性は必ずしも優れたものではない。しかも全身真菌症に使用する場合、多くは宿主に対する毒性が障害となり、長期間に亘り十分な抗菌活性を示す濃度にまで血中濃度を上げるのは不可能である。例えば、イミダゾール系抗真菌剤一種であるミコナゾールは注射剤として、またクトコナゾールは内服剤として、既に一部臨床の場で使用されているが、それらの毒性は低いものではない。

一方、アリルアミン系抗真菌剤の一種であるテルビナフィン、全身真菌症に使用した場合、毒性については無視しうとされており、かつ糸状菌に対しては優れた抗菌活性を示すものの、全身真菌症の大部分を占める酵母菌に対しては殆ど活性を示さない。このように、アリルアミン系

## ② 従来技術の問題点

更に全身真菌症は、悪性腫瘍、糖尿、腎不全、免疫疾患など、宿主の免疫抵抗性が低下した場合に特異的な日和見感染である場合が多く、かかる場合には、通常、抗生物質、化学療法剤の効果と併せて期待されるマクロファージ等の食食能が減弱しているのが常であり、ここにも抗真菌剤開発の困難が見られる。しかも全身真菌症は、近年広範囲抗生物質やステロイドホルモンの多用、臓器移植時における免疫抑制剤の使用、制癌剤の使用等による免疫力低下誘発や経中心肝臓栄養療法の影響等による真菌の侵入機会の増加等の理由から近年増加の一途を辿っている。事実、悪性腫瘍、白血病及び自己免疫疾患に因る多くの死亡例においては、これらの疾患に対する優れた薬剤の開発に伴い、死亡例の直接の原因は主疾患ではなく、むしろ真菌症又は投与された抗真菌剤の副作用であることが多い。このような理由から、効果に優れ、かつ毒性の少ない全身真菌症に対する薬剤の開発が臨床の場で切望されているというのが

真菌剤及びイミダゾール系抗真菌剤共に全身真菌症に対する薬剤としては不満足である。

〔発明が解決しようとする課題〕

以上の実情に鑑み、本発明は、全身性真菌症に対し優れた抗真菌活性を有する組成物を提供することを目的とする。

〔発明の構成〕

〔課題を解決するための手段〕

### (1) 発明の概念

しかるに本発明者は、多年に及ぶ研究の成果として、アリルアミン系抗真菌剤と1H-イミダゾール(以下単に“イミダゾール”ともいう)系抗真菌物質との間に極めて高い相乗効果があり、両者の併用により、低濃度においても顕著な抗菌活性を発現せうることを見出した。

### ② 概要

本発明は以上の知見に基づくもので、その要旨は、必須の成分としてアリルアミン系抗真菌剤と1H-イミダゾール系抗真菌剤とを含むことを特徴とする抗真菌性組成物に存する。

以下、発明に関連する主要な事項に付き分説する。

### (3) アリルアミン系抗真菌剤

ここに“アリルアミン系抗真菌剤”というのは、例えばテルビナフィンとして知られている (E)-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イル)-N-メチル-1-ナフタレンメチルアミン及びナフチフィンとして知られている (E)-N-シンナミル-N-メチル-1-ナフタレンメチルアミンなどが例示されるが、勿論例示のものだけに限られるものではない。なおこれらは、生物学的に許容されうる塩、例えばハロゲン水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩又は酢酸塩などの形に変じられてもよい。

### (4) 1H-イミダゾール系抗真菌剤

また、イミダゾール系抗真菌物質としては、例えばクロトリマゾールとして知られている 1-(2-クロロフェニル)ジフェニルメチル)-1H-イミダゾール、ミコナゾールとして知られている 1-(2-(2,4-ジクロロフェニル)

ル、オキシコナゾールとして知られている 1-(2-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)メトキシイミノ)エチル)-1H-イミダゾール、ケトコナゾールとして知られている 1-アセチル-4-[p-[1-(2S,4S)-2-(2,4-トリクロロフェニル)-2-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]ピペラジ等を挙げるとができるが、勿論例示のもののみに限るわけではない。

これらのイミダゾール系抗真菌剤も、所望によりそれらの生物学的に許容されうる塩、例えばハロゲン水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩又は酢酸塩などの形に変形されてもよい。

### (5) 実験結果

以下、以上の結論を導くに至った実験事実につき記述する。

### (a) 材料及び方法

#### ① 薬剤：

アリルアミン系抗真菌剤としてナフチフィ

-2-(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ)エチル)-1H-イミダゾール、エコナゾールとして知られている 1-(2-(4-クロロフェニル)メトキシ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾール、イソコナゾールとして知られている 1-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2,6-ジクロロフェニル)メトキシ)エチル)-1H-イミダゾール、チオコナゾールとして知られている 1-(2-(2-クロロ-3-チエニル)メトキシ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾール；スルコナゾールとして知られている 1-(2-(4-クロロフェニルメチル)チオ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾール、ピフォナゾールとして知られている 1-(1,1-ビフェニル)-4-イルフェニルメチル)-1H-イミダゾール、クロコナゾールとして知られている 1-(1-(o-(m-クロロベンジルオキシ)フェニル)-ビニル)-1H-イミダゾール

ンとテルビナフィン；イミダゾール系薬剤として、クロトリマゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、チオコナゾール、スルコナゾール、ピフォナゾール、クロコナゾール及びオキシコナゾールを夫々使用。

#### ② 被検菌：

*Candida albicans* ATCC 48130

*C. albicans* IPM 40004

*C. albicans* IPM 40006

*C. tropicalis* IPM 40085

*C. glabrata* IPM 40091

*Cryptococcus neoformans* IPM 40046

*Aspergillus fumigatus* IPM 40775

*Trycopylon mentagrophytes* IPM 40769

#### ③ 培地：

Sabouraud dextrose agar 培地

Yeast morphology 培地

glucose 添加 yeast nitrogen base 培地

(以下余白)

## ④ 抗菌力の測定:

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、寧ろ希釈法で行い、また MIC 値の判定は、MIC 処理システム (東洋測器製) にて行った。

併用による薬剤の相乗・相加作用の測定は、定性的にはペーパーディスク法及びペーパーストリップ法により、また定量的には、チェッカーボード法、薬剤の混合比を変えた合剤による直接の MIC 値の測定及び発育阻害曲線を用いてのコンピュータ解析により行った。

適切な配合範囲の検定は、特定濃度の供試薬剤を含む下表-1記載のサブロー・ブドウ糖 (2%) 液体培地に対し、 $10^4$  細菌/皿の接種菌量にて被検菌を接種し、27℃で48時間～5日間培養後、肉眼的に菌の発育による濁濁を見ない供試薬剤濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

(以下余白)

表-2  
カンジダ・アルビカンス ATCC 48130 に対する MIC

配合比 (A : B)		薬剤 テルビ ナフィン (A)	イミダゾールス(B)	
			クロトリマ ゾール	ミコナゾ ール
対 照	100 : 0	25.0	--	--
	0 : 100	--	6.25	12.5
発 明 例	1 : 100	--	6.25	12.5
	1 : 10	--	3.12	3.12
	1 : 1	--	1.56	1.56
	4 : 1	--	0.39	0.39
	10 : 1	--	3.12	3.12
	100 : 1	--	6.25	6.25
例	500 : 1	--	25.0	25.0

表-3  
カンジダ・トロピカリス IFM 40085 に対する MIC

配合比 (A : B)		薬剤 テルビ ナフィン (A)	イミダゾールス(B)	
			クロトリマ ゾール	ミコナゾ ール
対 照	100 : 0	50.0	--	--
	0 : 100	--	12.5	25.0
発 明 例	1 : 100	--	12.5	25.0
	1 : 10	--	6.25	12.5
	1 : 1	--	3.12	3.12
	4 : 1	--	1.56	1.56
	10 : 1	--	3.12	3.12
	100 : 1	--	6.25	6.25
例	500 : 1	--	50.0	50.0

表-1

ブドウ糖	20 g
ペプトン	10 g
蒸留水	1000 ml

## (b) 結果

以下、下表-2～表-5に配合範囲の検討結果を、同表-6～表-14に該当と認められた範囲内における各種病原菌に対する検討 (予備試験結果を、大々括して示す。なお各表中、相乗効果ありと認められる部分に下線を付して示す。

## (b-1) 予備試験結果

適当な配合範囲を決定するため、クロトリマゾール及びミコナゾールを供試薬剤とし、三種のカンジダ属病原菌に対するアリルアミン系薬剤との相乗作用を調べた。結果を以下表-2～表-4に示す。なお各表中、イミダゾール系抗真菌剤を“イミダゾールス”と略称する。

(以下余白)

表-4  
カンジダ・グラブアータ IFM 40091 に対する MIC

配合比 (A : B)		薬剤 テルビ ナフィン (A)	イミダゾールス(B)	
			クロトリマ ゾール	ミコナゾ ール
対 照	100 : 0	50.0	--	--
	0 : 100	--	6.25	12.5
発 明 例	1 : 100	--	3.12	6.25
	1 : 10	--	3.12	3.12
	1 : 1	--	1.56	1.56
	4 : 1	--	0.78	0.78
	10 : 1	--	1.56	3.12
	100 : 1	--	25.0	25.0
例	500 : 1	--	50.0	50.0

以上の実験結果から判断して、テルビナフィンに対する1H-イミダゾール系薬剤の配合量は、1 : 100～10 : 1の広範囲に亘りカンジダ系病原菌に対し相乗作用を呈し、特に1 : 10～1 : 1の範囲で著効を奏すべきことが推定される。

## (b-2) 本試験結果

そこで、両薬剤の配合比を8 : 1、4 : 1及び1 : 1の三種に限り、より多種類の真菌微生物に対する抑止力をテストした。結果を下表-5～表-14に示す。

表-5  
クロトリマゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:クロトリマゾール)				
	フセチン 単独	クロトリマ ゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	6.25	3.12	0.39	1.56
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	12.5	3.12	0.78	3.12
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	25.0	6.25	1.56	6.25
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	50.0	12.5	3.12	6.25
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	3.12	1.56	1.56	0.78	1.56
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	0.78	1.56	0.78	0.39	0.78
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	6.25	0.10	0.05	0.10

表-6  
ミコナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:ミコナゾール)				
	フセチン 単独	ミコナゾ ール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	12.5	1.56	0.39	0.78
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	6.25	1.56	0.78	1.56
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	6.25	3.12	1.56	3.12
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	12.5	12.5	3.12	6.25
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	6.25	1.56	0.78	3.12
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	0.78	0.10	0.05	0.10

表-9  
チオコナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:チオコナゾール)				
	フセチン 単独	チオコナ ゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	6.25	3.12	0.78	1.56
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	25.0	3.12	0.78	3.12
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	25.0	12.5	3.12	6.25
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	50.0	12.5	6.25	12.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	3.12	1.56	0.78	1.56
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	3.12	1.56	0.78	1.56
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	1.56			

表-10  
スルコナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:スルコナゾール)				
	フセチン 単独	スルコナ ゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	6.25	1.56	0.39	0.78
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	12.5	3.12	0.78	1.56
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	25.0	50.0	12.5	25.0
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	50.0	50.0	25.0	25.0
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	3.12	1.56	1.56	1.56
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	3.12	1.56	1.56	3.12
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	0.78	0.10	0.05	0.39

表-7  
エコナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:エコナゾール)				
	フセチン 単独	エコナゾ ール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	6.25	1.56	0.78	3.12
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	25.0	3.12	1.56	6.25
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	6.25	6.25	1.56	3.12
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	12.5	3.12	1.56	3.12
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	6.25	1.56	0.78	3.12
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	1.56	0.10	0.10	0.20

表-8  
イソコナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:イソコナゾール)				
	フセチン 単独	イソコナ ゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	12.5	1.56	0.78	3.12
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	25.0	3.12	0.78	3.12
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	50.0	12.5	6.25	6.25
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	50.0	25.0	6.25	12.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	3.12	1.56	0.78	1.56
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	0.78	0.10	0.05	0.01

表-11  
ビフオナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:ビフオナゾール)				
	フセチン 単独	ビフオナ ゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	6.25	0.78	0.39	0.78
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	12.5	1.56	0.78	0.78
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	25.0	6.25	1.56	3.12
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	25.0	12.5	3.12	6.25
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	3.12	1.56	0.78	1.56
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	0.78	0.10	0.05	0.39

表-12  
クロコナゾール併用時のM I C

被検菌	配合比(フセチン:クロコナゾール)				
	フセチン 単独	クロコナ ゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	6.25	0.78	0.39	0.78
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	12.5	1.56	0.78	0.78
<i>C. tropicalis</i> IFM 40085	50.0	25.0	3.12	1.56	1.56
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	1.56	12.5	1.56	1.56
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	3.12	1.56	0.78	0.78
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	0.78	1.56	0.39	0.78
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM 40769	0.10	0.20	0.10	0.10	0.10

表-13  
オキシコナゾール併用時のMIC

被検菌	配合比(テルビナフィン:オキシコナゾール)				
	テルビナフィン単独	オキシコナゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	12.5	1.56	0.78	1.56
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	25.0	3.12	1.56	1.56
<i>C. tropicalis</i> IFM40085	50.0	50.0	6.25	3.12	6.25
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	50.0	12.5	6.25	12.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	3.12	1.56	0.78	3.12
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	6.25	1.56	0.78	3.12
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM40769	0.10	1.56	0.10	0.05	0.10

表-14  
ケトコナゾール併用時のMIC

被検菌	配合比(テルビナフィン:ケトコナゾール)				
	テルビナフィン単独	ケトコナゾール単独	8:1	4:1	1:1
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	25.0	50.0	1.56	0.78	1.56
<i>C. albicans</i> IFM 40006	50.0	25.0	3.12	1.56	1.56
<i>C. tropicalis</i> IFM40085	50.0	50.0	6.25	3.12	6.25
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	50.0	50.0	25.0	12.5	25.0
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	1.56	25.0	1.56	0.78	1.56
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM40769	0.10	1.56	0.10	0.05	0.78

④ 本発明に係る配合は、無孢子不完全菌目の酵母菌類に属し、クリプトコッカス症の原因となるカンジダ・ネオフォルマンス、モニリア目のカビでアスペルギルス症の原因となるアスペルギルス・フミガータス及び白癬症の原因となる糸状菌、トリコフィトン・メンタグロフィテスに対しては比較的相乗効果が乏しいが、多くの場合、2倍程度の効果の増強が見られる。

⑤ 最大の相乗効果は、概ねテルビナフィンに対する1H-イミダゾール系抗真菌性薬剤の配合量が $4/1 \sim 1/1$ のときに見られるが、最良又は次善の結果は、後者の種類により配合比 $2/1$ の場合に見られることもある。

(以下余白)

## (b-3) 総括

下表-15は、上掲表-5～表-14の結果中、最大の相乗効果を示したテルビナフィン:1H-イミダゾール系薬剤=4:1の配合時における効果倍率を総括したものである。

該表から以下の結論が導かれる。

① 10種の1H-イミダゾール系抗真菌性薬剤は、例外なしにテルビナフィンと相乗効果を示し、その効果は特に全身性感染症の主因となるカンジダ属(酵母性)病原菌に対し著しい。

② 最良の結果は、ケトコナゾールの配合時に見られるが、ビフォナゾール及びオキシコナゾールもこれに次ぐ良好な相乗効果を示している。

③ テルビナフィンに対し $1/4$ という比較的少量の1H-イミダゾール系抗真菌性薬剤の配合により、テルビナフィンの抗菌スペクトラムの範囲が実質的に拡大するので、後者に頼らない安全な治療法の確立を期待できる。

表-15

テルビナフィンとの最大相乗効果倍率

被検菌	イミダゾール系									
	2019 7-8	1377 7-8	1377 7-8	1737 7-8	1737 7-8	2837 7-8	1737 7-8	2037 7-8	1737 7-8	1737 7-8
<i>Candida albicans</i> IFM 40004	16	32	8	16	8	16	16	16	16	32
<i>C. albicans</i> IFM 40006	4	8	16	32	32	16	16	16	16	16
<i>C. tropicalis</i> IFM40085	4	4	4	8	8	2	16	16	16	16
<i>C. glabrata</i> IFM 40091	4	4	8	8	8	2	8	1	8	8
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40046	2	1	2	1	2	1	2	2	2	2
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 40775	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2
<i>Trichopyton mentagrophytes</i> IFM40769	2	2	1	2	--	2	2	1	2	2

注) 最大倍率値を太字書体で示す。

## 16) 剤型及び投与形態

本発明の抗真菌組成物の剤型は特に限定されるものではなく、公知の抗真菌薬剤に慣用されるのと同様の各種剤型及び投与法により適量される。

ここに外用の剤型としては、例えば液剤、エアゾール剤、ゲル剤、クリーム剤、粉末剤、軟膏剤、腔坐剤等が、また内服剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等が挙げられるが、更に所望により、注射剤又は注腸剤等とされてもよく、また、グリセオフルビン等の他の抗真菌性薬剤を配伍することが当然に可能である。

## 【作用】

アリルアミン系抗真菌性薬剤と1H-イミダゾール系抗真菌性薬剤との間で強力な殺菌作用の増強が見られ、明らかな相乗効果が観察される。特にこの相乗効果は、アリルアミン系抗真菌剤に対し感受性が低い酵母型真菌において著しい。この相乗効果は、厚平板上での観察及びこれまでの知見から判断して、イミダゾール系抗真菌剤が

アリルアミン系抗真菌剤の作用を増強した結果に因るものと判断される。そしてこれらの相乗効果は、イミダゾール系抗真菌剤の薬剤透過性増強作用がアリルアミン系抗真菌剤でも起こることを示唆するものと考えられ、エルゴステロール合成阻害作用の増強とは直接関係がないものと推定される。

## 【実施例】

以下、実施例により発明実施の形態を説明するが、例示は当然説明用のもので発明思想の限定を意図したものではない。

## 実施例1

下表-16記載の処方に従って、テルビナフィン：ケトコナゾール=4：1の錠剤を製造し、これにセルロースアセテートフタレートのアセトン溶

(以下余白)

表-16

成 分	mg/錠
テルビナフィン	80
ケトコナゾール	20
乳糖	120
コーンスターチ	30
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20
微結晶セルロース	150
タルク	15

液を噴霧して一錠約500mgの腸溶性錠剤を製造した。

この錠剤は、一錠当たり薬剤100mgを含有し、各種真菌性疾患の内服治療に利用される。

## 実施例2

ナフチフィン8g及びイソコナゾール2gをポリエチレングリコール1000、500g中に溶解して薬剤の2%軟膏を精製した。この軟膏は、表在性真菌症の外用治療に使用される。

## 実施例3

テルビナフィン8g及びフルコナゾール100gを

無菌生理食塩水で全量100mgに溶解後、1mgづつアンプルに分注、加熱滅菌して注射剤を製造した。各アンプルは、テルビナフィン80mg、フルコナゾール20mgを含む。

## 【発明の効果】

以上説明した通り、本発明は、抗真菌組成物、例えば皮膚糸状菌症、カンジダ症、クリプトコッカス症、アスペルギルス症等に対し、アリルアミン系抗真菌剤又は1H-イミダゾール系抗真菌剤を単独で用いた場合に比べて、より広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有する組成物を提供できることにより、上記真菌性疾患の治療に多大の効果をもたらす。特に、低濃度において高い抗菌活性を得ることが可能となったことから、イミダゾール系抗真菌剤の欠点である強い副作用を回避できるから、全身真菌症に対する薬剤として殊に有意義である。

特許出願人 マルホ株式会社

代理人 弁理士 門脇 清

